

主論文の要旨

**Retrospective Analysis of the Efficacy of Early
Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients
Coinfected with *Pneumocystis jirovecii***

（ニューモシスチス・イロベチイを共感染したHIV-1患者における
抗レトロウイルス療法早期導入の有効性に関する後方視的研究）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

（指導：石井 誠 教授）

笠原 嵩翔

【緒言】

ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*: PCP) は *P. jirovecii* 感染による日和見感染症である。HIV 感染や免疫抑制治療などで細胞性免疫不全を起こすと病原体が排除されず顕性感染となる。HIV 患者における抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) が一般的となった現代でも、PCP は最も頻度の高いエイズ指標疾患である。

HIV-PCP 患者における ART 導入時期を検討した 2 つのランダム化比較試験が報告されているが、重症 PCP 症例は除外されており、ART 導入時期に関する臨床的コンセンサスは未だ存在しない。また前述の 2 試験では ART として主にプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor: PI) を含むレジメンが選択されているが、近年主流となっているインテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitor: INSTI) を含むレジメンの適用性、実現可能性を評価する必要がある。そこで重症 PCP 患者を含むリアルワールドの HIV-PCP 患者群における早期 ART 導入の有効性と安全性を評価した。

【方法】

名古屋医療センターで 2014 年 4 月から 2019 年 12 月までに HIV 感染による PCP 発症 AIDS と診断し、初回 ART を導入した HIV-PCP 症例を抽出し、後方視的コホート研究を行った。PCP 治療開始後 21 日以内に初回 ART を導入した早期群、22 日以降に ART を導入した晚期群に分類した。ART 開始後 24 週時点で転帰を評価した。主要評価項目は日和見感染の新規発症あるいは再燃による AIDS 進行と全死亡、副次評価項目は血中ウイルス量が 50copies/mL を下回るウイルス学的制御率と CD4 数の変化とした。その他安全性評価として免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) の頻度、グレード 3~4 の検査値、臨床所見の有害事象を評価した。

【結果】

初回 ART 導入された AIDS 患者 133 人のうち、HIV-PCP 患者は 99 人だった。解析不能例 8 例が除外され、早期 ART 群 36 例、晚期 ART 群 55 例を割り当てた (FIGURE 1)。

2 群間の基本特性を TABLE 1 に示す。平均年齢は早期 ART 群 (46.8 歳) が晚期 ART 群 (41.0 歳) より有意に高齢だった ($p=0.02$)。性別、人種に関して 2 群間での特性は同等だった。35 例の呼吸不全症例、4 例の気胸合併例を認めたが、2 群間で有意差を認めなかった。併存疾患に関しても有意差を認めなかった。

ART 導入前の検査値を TABLE 2 に示す。CD4 数中央値は早期群 (26 cells/ μ L)、晚期群 (17 cells/ μ L) であり、CD4/CD8 比とともに早期群の方が有意に高かった ($p<0.01$, $p=0.02$)。それでも大部分の症例は重度の免疫不全状態であった。ウイルス量もやや早期群の方が高い傾向があるものの、2 群間で有意差は認めなかった。炎症性マーカーの値も同程度だった。PCP 治療開始~ART 開始までの日数中央値は、早期群で 15 日、晚期群で 31 日だった。

ART レジメンと ART 導入時のステロイド投与を TABLE 3 に示す。ART レジメンは

1例を除いて INSTI 1 剤と核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleos(-t)ide reverse transcriptase inhibitor: NRTI) 2 剤で治療された。早期群では 2017 年以降の症例がやや多かったため、NRTI として emtricitabine (FTC)/tenofovir alafenamide (TAF) を選択した割合が多かった ($p=0.03$)。早期群は全例 PCP 治療中であり、その半数がステロイドを併用しつつ ART 導入されており、晩期群より有意に割合が高かった ($p<0.01$)。

評価可能な症例は早期群 34 例、晩期群 54 例だった (TABLE 4)。主要評価項目である ART 導入後 24 週時点での AIDS 進行/全死亡は早期群 12%、晩期群 9% で統計学的有意差を認めなかった ($p=0.73$)。早期群で 1 例死亡例があったが、死因は HIV 進行や治療とは関係なかった。副次評価項目としてウイルス学的制御率は早期群 94%、晩期群 80% で早期群の方が高い傾向だったが有意差は認めなかった ($p=0.07$)。CD4 変化量は両群でほぼ同等だった。安全性評価として IRIS は早期群 27%、晩期群 20% だった ($p=0.60$)。PCP-IRIS の頻度は早期群 12%、晩期群 9% で同等だった ($p=0.73$)。PCP-IRIS は前例軽症であり、ステロイド増量により軽快した。グレード 3~4 の検査値、臨床所見の有害事象もほぼ同等だった ($p=0.60$, $p=1.00$)。

両群の基本特性は特に年齢、ART 開始前の CD4 数に有意差を認めたため、今回は年齢、性別、人種、呼吸不全、気胸、ART 導入前の CD4 数、ウイルス量に関してプロペンシティブスコアマッチングを行い、基本特性のそろった 24 人ずつのコホートを選定した。基本特性のそろった 2 群で改めて主要評価項目、副次評価項目、安全性評価を検討した。結果はいずれの項目に関しても両群で有意差を認めなかった (TABLE 5)。以上より HIV-PCP 患者に対する早期 ART 導入は忍容性が高く安全であることが示された。

【考察】

HIV-PCP 患者における ART 導入時期を検討した 2 つのランダム化比較試験が報告されている。ACTG A5164 試験では日和見感染治療開始 14 日以内に ART 導入した群では日和見感染症治療が終了した後に ART 導入した群と比較して、エイズ進行/全死亡の頻度が低く、有害事象の増加がないことが示された。しかし全体のおよそ 60% を占める HIV-PCP のサブグループに限定すると、統計的優位性を示すことができなかった。加えて呼吸不全症例の割合が不明だった。ART レジメンは 85% 以上の症例でブリストした PI 1 剤と NRTI 2 剤が選択された。

IDEAL 試験では日和見感染治療開始 7 日以内に ART 導入した群では日和見感染症治療が終了した後に ART 導入した群と比較して、病勢進行や IRIS、免疫学的あるいはウイルス学的転帰、生活の質に負の影響がなく安全だったことが示された。しかし HIV-PCP は早期群 24 例、晩期群 26 例に限られており、重篤な有害事象の発生率のわずかな差は検出できなかった可能性がある。また重症例が除外されたかどうかに関する記載がなかった。ART レジメンは atazanavir/ritonavir と tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine が選択された。

そこで我々は重症例を含む HIV-PCP 集団において、INSTI を含む ART レジメンを

早期に導入する有効性と安全性を検証した。結果的に ACTG A5164 試験と病勢進行に関して異なる結果となった。ACTG A5164 試験では PCP 治療開始後 15～21 日目に ART が導入された例はなく、患者集団が実際の臨床現場で見られるものとは異なっていた。これに対して本研究では PCP 治療開始後 21 日以内に ART 開始した患者を早期群と定義した点、38%が呼吸不全を伴う重篤な PCP であった点において、実臨床を反映している。

INSTI を含む ART は IRIS の発生率の増加と関連していたという報告がある。我々の研究ではすべての PCP-IRIS 症例は軽度であり、ステロイドの投与量を増やすことで回復した。以上より、PCP を有する未治療の HIV 陽性患者において、早期の ART 導入は忍容性が高く安全であると考えられた。

【結論】

PCP 発症 AIDS に対して、INSTI を含む ART を早期に導入することを積極的に検討しようと考えられた。

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS

	Early ART (n=36), n (%)	Deferred ART (n=55), n (%)	P
Age, years, mean (SD)	46.8 (11.1)	41.0 (11.2)	0.02 ^{a, *}
Male	36 (100)	53 (96)	0.52 ^b
Nationality, Japanese	34 (94)	50 (91)	0.70 ^b
MSM	21 (60)	31(60)	1.00 ^b
Respiratory failure	11 (31)	24 (46)	0.19 ^b
Pneumothorax	1 (3)	3 (6)	1.00 ^b
Comorbidity			
Esophageal candidiasis	7 (19)	10 (18)	1.00 ^b
Extrapulmonary cryptococcosis	0 (0)	1 (2)	0.52 ^b
Cytomegalovirus infection except in the liver, spleen, or lymph nodes	5 (14)	9 (16)	1.00 ^b
PML	2 (6)	0 (0)	0.15 ^b
Kaposi's sarcoma	2 (6)	1 (2)	0.56 ^b
Non-Hodgkin lymphoma	2 (6)	1 (2)	0.56 ^b
HIV-related encephalopathy	2 (6)	0 (0)	0.15 ^b
HIV wasting syndrome	2 (6)	0 (0)	0.15 ^b
Untreated syphilis	4 (11)	5 (9)	0.74 ^b
Hepatitis B ^c	1 (3)	6 (11)	0.24 ^b
Hepatitis C ^d	2 (6)	1 (2)	0.56 ^b

^aStudent's *t*-test *p* value.

^bFisher's exact test *p* value.

^cPositive for the HBs antigen.

^dPositive for the anti-HCV antibody.

**p*<0.05 ART, antiretroviral therapy; HBs, hepatitis B surface; MSM, men who have sex with men; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SD, standard deviation.

TABLE 2. LABORATORY VALUES BEFORE ART

	Early ART (n=36) median [IQR]	Deferred ART (n=55) median [IQR]	<i>p</i> ^a
CD4 (cells/μL) ^b	26 [15-60]	17 [7-39]	0.03*
CD8 (cells/μL) ^b	323 [145-726]	252 [168-483]	0.52
CD4/CD8 ^b	0.094 [0.063-0.138]	0.064 [0.308-0.107]	0.02*
Log ₁₀ VL (copies/mL) ^b	5.52 [5.37-5.89]	5.40 [4.99-5.67]	0.05
IL-2R (U/mL) ^b	1162 [910~1439]	1084 [769-1577]	0.94
Ferritin (ng/mL) ^b	571 [411-691]	637 [455-895]	0.21
WBC (cells/μL) ^c	4400 [3200-5600]	2700 [2200-4700]	< 0.01*
CRP (mg/dL) ^c	0.29 [0.06-0.95]	0.16 [0.05-0.42]	0.30
ALB (g/dL) ^c	3.3 [2.7-3.6]	3.5 [3.1-3.9]	0.02*
Days before ART ^d	15 [13-18]	31 [25-41]	< 0.01*

^aMann-Whitney *U* test *p* value.

^bFrom diagnosis of AIDS to the beginning of ART.

^cWithin 2 weeks before the beginning of ART.

^dInterval (days) between the initiation of treatment for PCP and ART.

**p*<0.05 ALB, albumin; CRP, C-reactive protein; IL-2R, interleukin-2 receptor; IQR, interquartile range; PCP, *Pneumocystis pneumoniae*; VL, viral load; WBC, white blood cell.

TABLE 3. ART REGIMENS AND STEROIDS

Drugs	Early ART (n=36) n (%)	Deferred ART (n=55) n (%)	p ^a
INSTI/PI			
DTG	25 (69)	48 (87)	0.10
BIC	6 (17)	3 (6)	
Other ^b	5 (14)	4 (7)	
NRTI			
TDF/FTC	11 (31)	27 (49)	0.03*
TAF/FTC	19 (53)	14 (26)	
ABC/3TC	6 (17)	14 (26)	
Steroids	18 (50)	7 (13)	< 0.01*

^aFisher's exact test *p* value.

^bOther: Raltegravir (n=4 and 3 in early ART and deferred ART, respectively), darunavir/cobicistat (n=1 in early ART), or elvitegravir/cobicistat (n=1 in deferred ART).

**p*<0.05

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; BIC, bictegravir; DTG, dolutegravir; FTC, emtricitabine; INSTI, integrase-strand transfer inhibitor; NRTI, nucleos(-)ide reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

TABLE 4. STUDY ENDPOINTS AND SAFETY OUTCOMES IN ALL EVALUABLE CASES

	Early ART (n=34) n (%)	Deferred ART (n=54) n (%)	P
Primary endpoint			
AIDS progression/death	4 (12)	5 (9)	0.73 ^a
Secondary endpoints			
VL < 50 copies/mL at 24 weeks	32 (94)	43 (80)	0.07 ^a
Change in CD4 count (cells/μL) at 24 weeks, median [IQR]	115 [76-164]	112 [85-196]	0.66 ^b
Safety outcomes			
IRIS	9 (27)	11 (20)	0.60 ^a
PCP-IRIS	4 (12)	5 (9)	0.73 ^a
Hepatitis B	0	4	
Mycobacterium infection	1	1	
CMV retinitis	1	1	
Varicella-zoster virus infection	1	2	
Herpes simplex virus infection	1	0	
PML	2	0	
Kaposi's sarcoma	0	1	
Other	1	1	
Laboratory adverse events grade 3-4	6 (18)	13 (24)	0.60 ^a
Clinical adverse events grade 3-4	2 (6)	3 (6)	1.00 ^a

^aFisher's exact test *p* value.

^bMann-Whitney *U* test *p* value.

CMV, cytomegalovirus; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome.

TABLE 5. STUDY ENDPOINTS AND SAFETY OUTCOMES IN PROPENSITY-SCORE MATCHED PATIENTS

	Early ART (n=24) n (%)	Deferred ART (n=24) n (%)	P
Primary endpoint			
AIDS progression/death	3 (13)	2 (9)	1.00 ^a
Secondary endpoints			
VL < 50 copies/mL at 24 weeks	22 (96)	17 (74)	0.10 ^a
Change in CD4 counts (cells/ μ L) at 24 weeks, median [IQR]	105 [71-157]	105 [71-234]	0.40 ^b
Safety outcomes			
IRIS	9 (39)	3 (13)	0.09 ^a
PCP-IRIS	4 (17)	1 (4)	0.35 ^a
Laboratory adverse events grade 3-4	4 (17)	7 (30)	0.49 ^a
Clinical adverse events grade 3-4	3 (13)	2 (9)	1.00 ^a

^aFisher's exact test *p* value.

^bMann-Whitney *U* test *p* value.

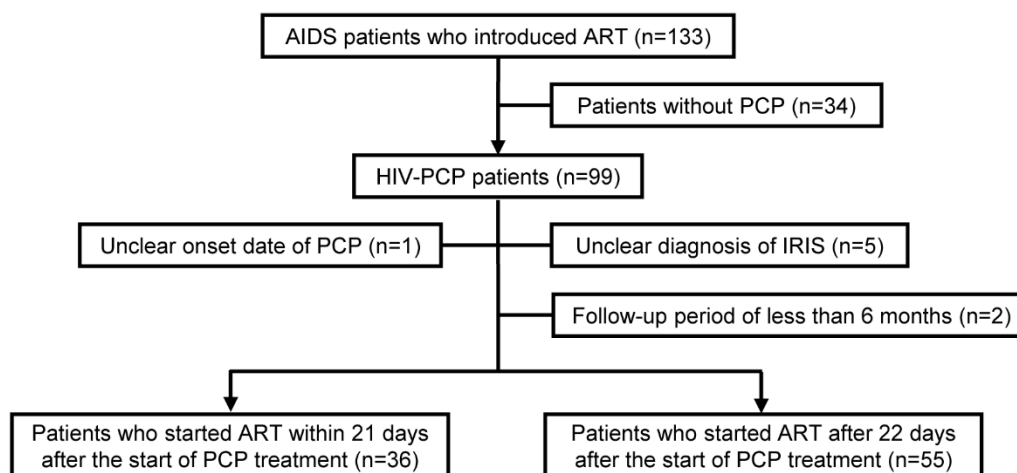


FIGURE 1. Inclusion and exclusion of HIV-PCP patients in this study. Ninety-one patients were divided into two groups: the early ART group (n=36) and the deferred ART group (n=55). ART, antiretroviral therapy; PCP, *Pneumocystis pneumonia*.